

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

 Universidad
de Alcalá

Asignatura: Enfermedad Hepática Autoinmune

“Concepto de inmunoterapia. Hepatitis inmunomediada”

Álvaro Díaz-González

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL)

Índice

a) Concepto de inmunoterapia

- Mecanismo de acción
- Evolución de la inmunoncología
- Efectos adversos e hipótesis fisiopatológica

b) Hepatitis inmunomediada

- Definición
- Epidemiología y factores de riesgo
- Diagnóstico
- Manejo clínico y tratamiento

¿Qué es la inmunoterapia en oncología?

Definición

Todos aquellos tratamientos dirigidos a la modulación del sistema inmunitario, cuyo objetivo es el reconocimiento y destrucción de la neoplasia.

Tipos

Inhibidores de *checkpoint* (dianas)

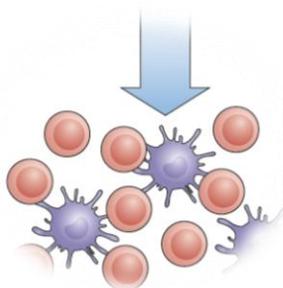
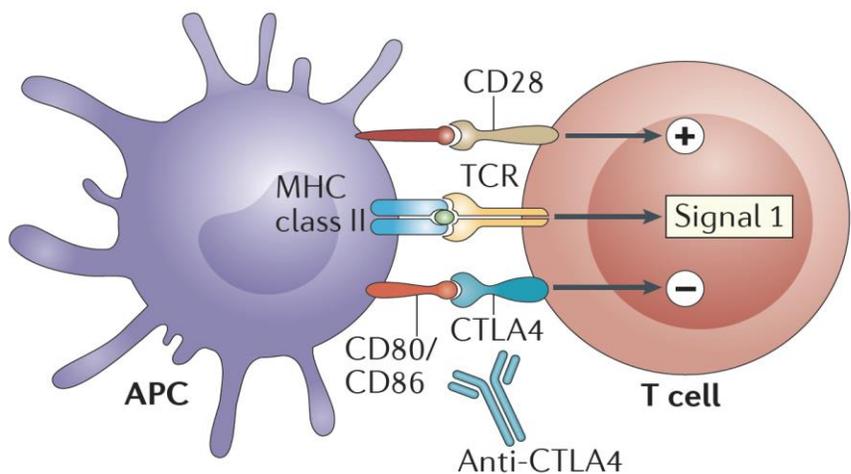
- *PD-1 / PD-L1*
- *CTLA-4*
- *LAG-3*
- *TIM-3*
- *TIGIT*

Terapias celulares

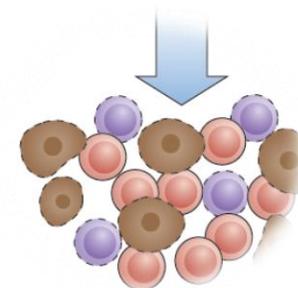
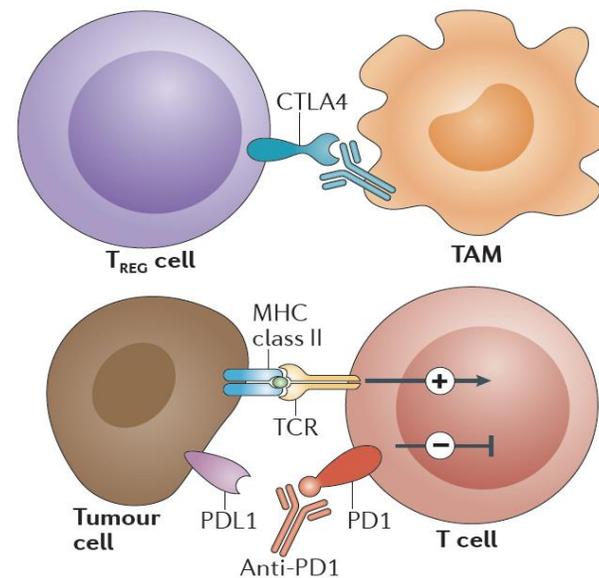
- T Cell Receptor (TCR)
- Chimeric antigen receptor T cells (CAR-T)
- Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs)

Mecanismo de acción de los fármacos inhibidores de *checkpoint*

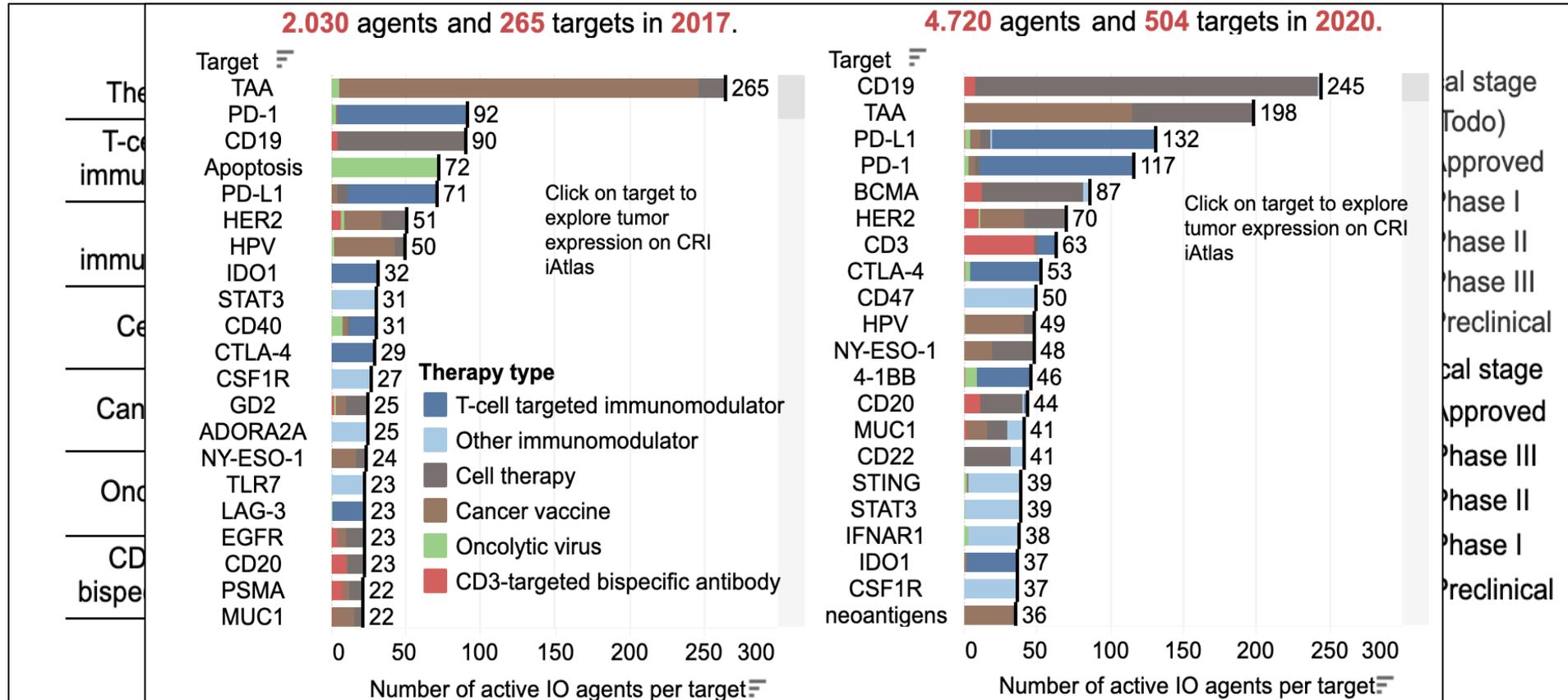
CTLA-4



CTLA4 y PD1

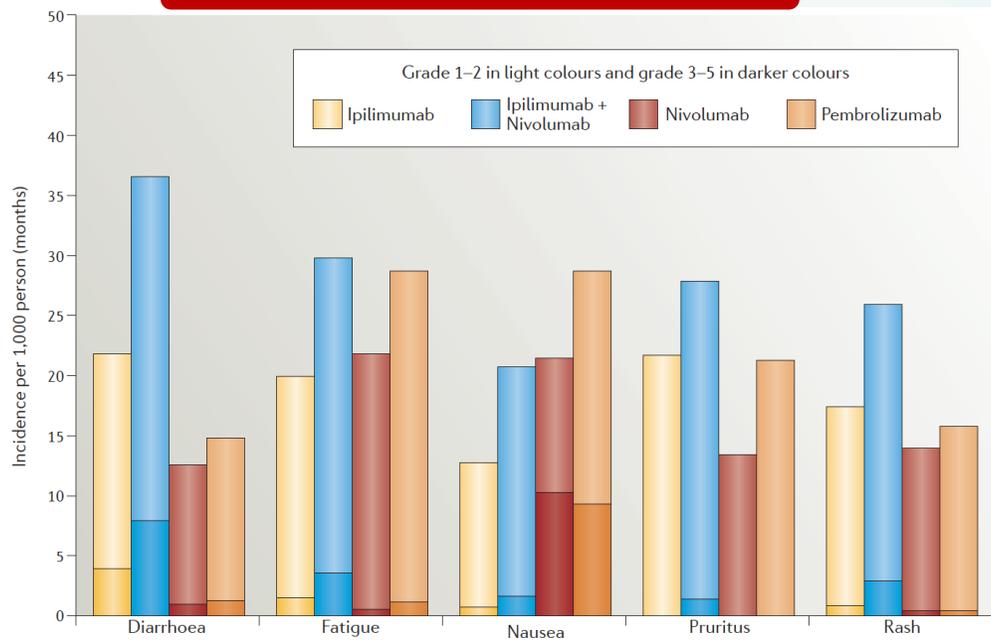


Evolución de la inmunoterapia en oncología

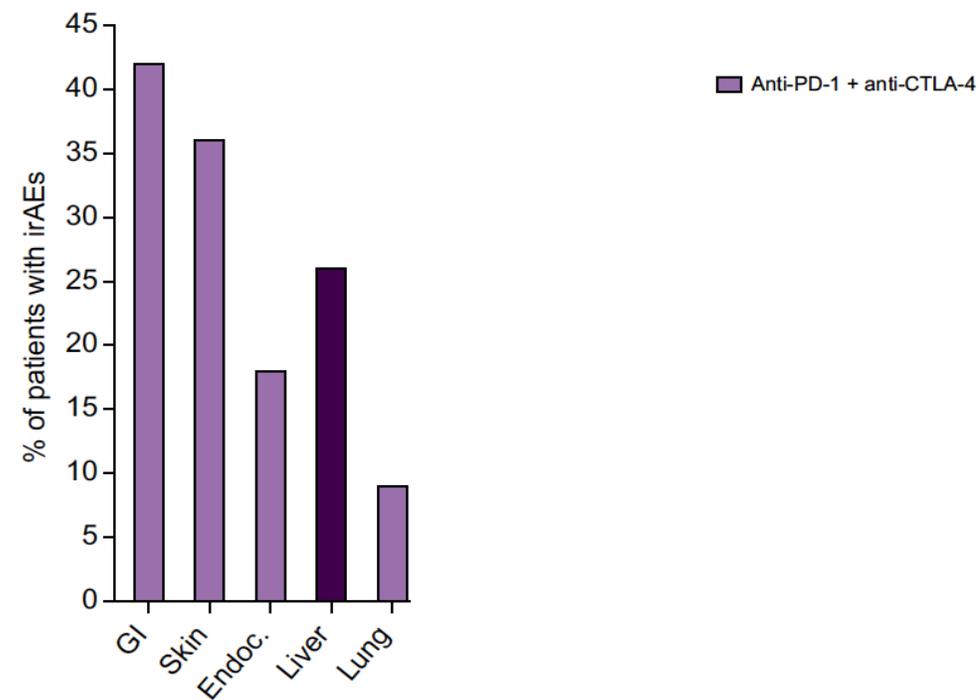


Epidemiología de los efectos adversos en inmunoterapia

Efectos adversos globales



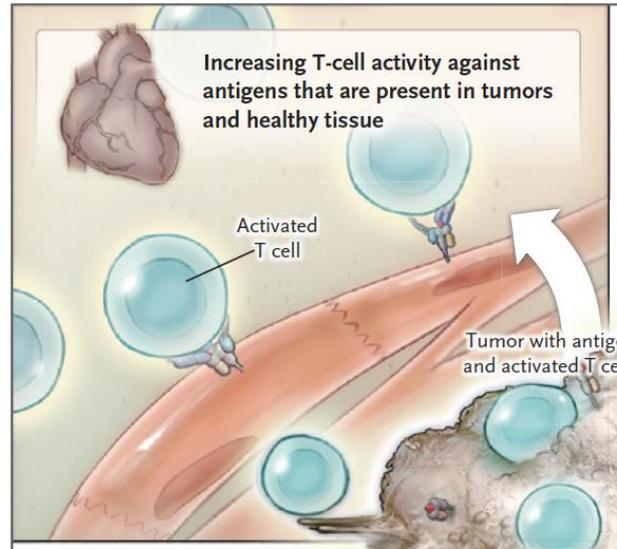
Efectos adversos inmunomediados



Encephalitis, aseptic meningitis
Hypophysitis
Uveitis

Anorexia
Neuropathy

Fisiopatología de la toxicidad inmunomediada



Índice

a) Concepto de inmunoterapia

- Mecanismo de acción
- Evolución de la inmunoncología
- Efectos adversos e hipótesis fisiopatológica

b) Hepatitis inmunomediada

- Definición
- Epidemiología y factores de riesgo
- Diagnóstico
- Manejo clínico y tratamiento

Hepatitis Inmunomediada

Definición

Hipertransaminasemia con o sin hiperbilirrubinemia en pacientes tratados con inmunoterapia y no atribuibles a otra causa (por ejemplo, progresión tumoral)

Gradación

Habitualmente se usa **CTCAE** (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), si bien tiene notables limitaciones evaluando la gravedad

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
GOT (UI/L)	> 1-3 x LSN	> 3-5 x LSN	> 5-20 x LSN	> 20 x LSN
GPT (UI/L)	> 1-3 x LSN	> 3-5 x LSN	> 5-20 x LSN	> 20 x LSN
FA (UI/L)	> 1-2,5 x LSN	> 2,5-5 x LSN	> 5-20 x LSN	> 20 x LSN
GGT (UI/L)	> 1-2,5 x LSN	> 2,5-5 x LSN	> 5-20 x LSN	> 20 x LSN
Bilirrubina total (mg/dL)	> 1-1,5 x LSN	> 1,5-3 x LSN	> 3-10 x LSN	> 10 x LSN

GRAVE

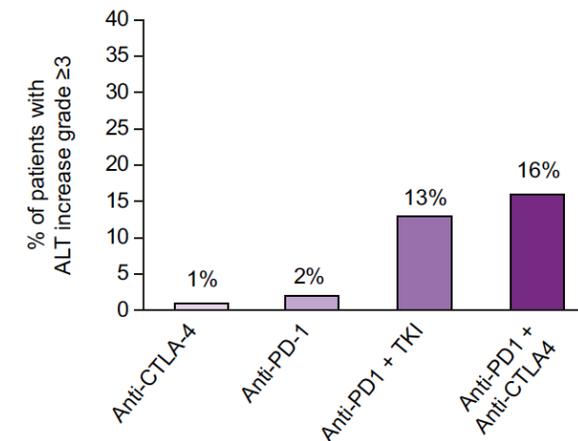
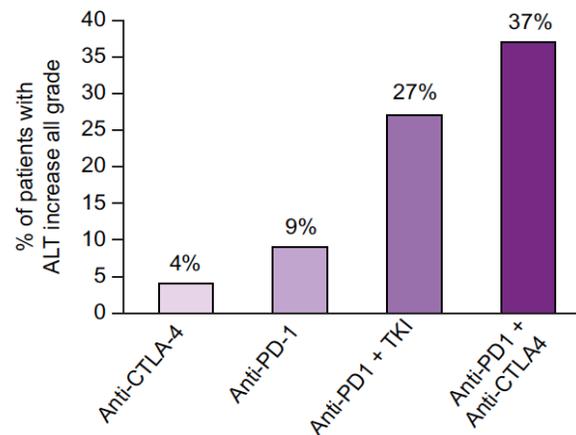
Hepatitis Inmunomediada. Epidemiología.

Tumores sólidos (Excepto CHC)

Incidencia en pacientes no CHC

Información mayoritaria de pacientes con melanoma

- Baja incidencia en esquemas en monoterapia
- Mayor incidencia en combinación antiPD1 + anti-CTLA4

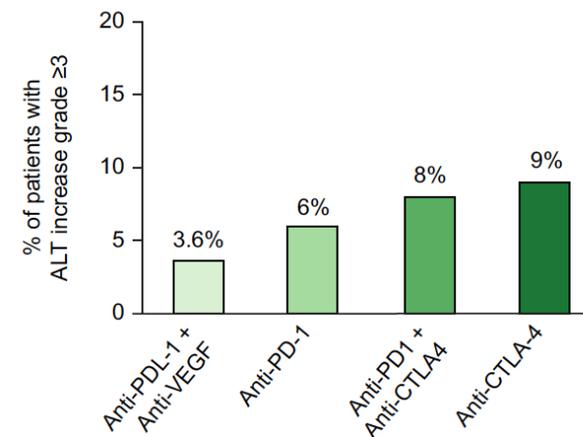
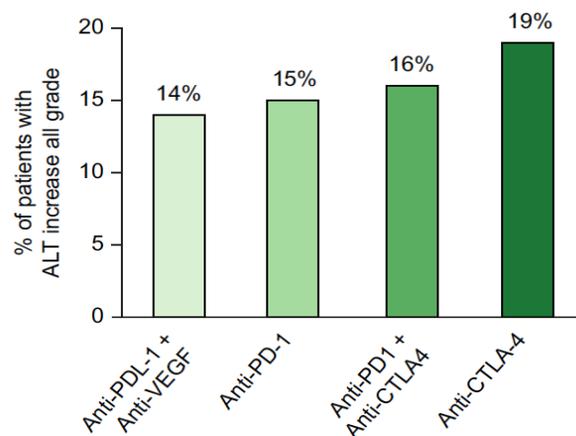


Carcinoma Hepatocelular

Incidencia en pacientes con CHC

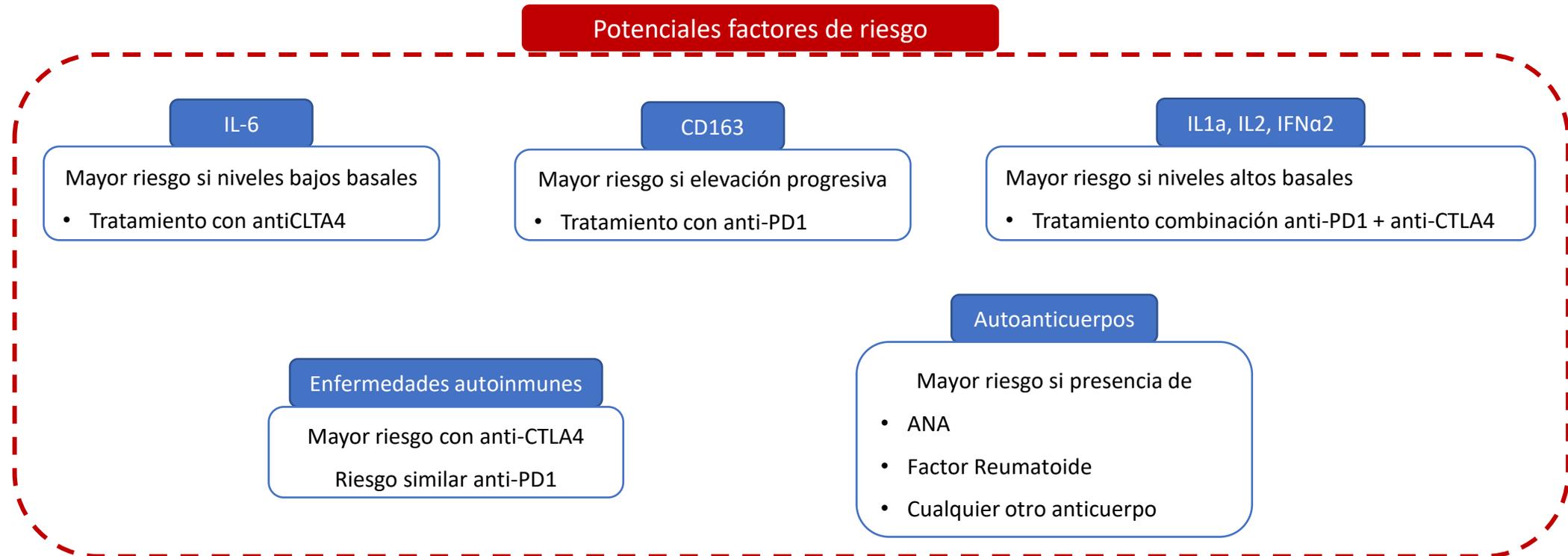
Información mayoritaria de ensayos clínicos

- Mayor incidencia en anti-CTLA4
- Menor incidencia de efectos adversos graves que en no CHC



Toxicidad inmunomediada. Predicción del riesgo.

No se han identificado claros factores predictores del desarrollo de hepatitis inmunomediada



Índice

a) Concepto de inmunoterapia

- Mecanismo de acción
- Evolución de la inmunoncología
- Efectos adversos e hipótesis fisiopatológica

b) Hepatitis inmunomediada

- Definición
- Epidemiología y factores de riesgo
- Diagnóstico
- Manejo clínico y tratamiento

Hepatitis inmunomediada. Diagnóstico.

Sospecha

Analítica

Hipertransaminasemia *de novo*

Duración del tratamiento

Pero... ¡se debe considerar en cualquier momento!

Semanas

14,1



9,9



Mediana

● Anti PD-1 ● Anti CTLA4

Causalidad

¿Es probable su asociación)

RUCAM

- Inicio de síntomas (pre-post tratamiento)
- Factores de riesgo
- Evolución analítica
- ¿Hepatotoxicidad conocida?
- Otras potenciales causas
- Otros fármacos hepatotóxicos
- ¿Re-exposición y respuesta?

Hepatitis inmunomediada. Diagnóstico.

Pruebas diagnósticas adicionales

Imagen

Fundamental

Objetivo

- Progresión metastásica
- Patología vascular
- Patología biliar

No hallazgos específicos. Ocasionalmente:

- Hepatomegalia
- Edema periportal
- Adenopatías

Histología

¿ Es necesaria la biopsia ?

Grado 1/2 CTCAE

No

Grado ≥ 3 CTCAE

Probablemente no

Falta de respuesta tratamiento

Probablemente sí

Hepatitis inmunomediada. Histología.

No existe un patrón específico

Hallazgos más frecuentes

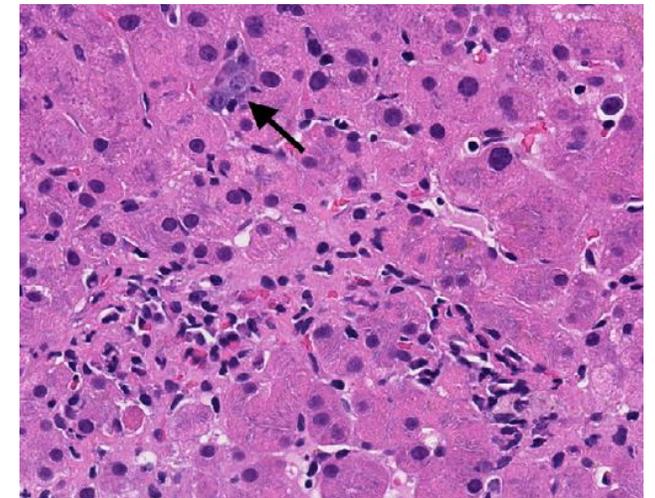
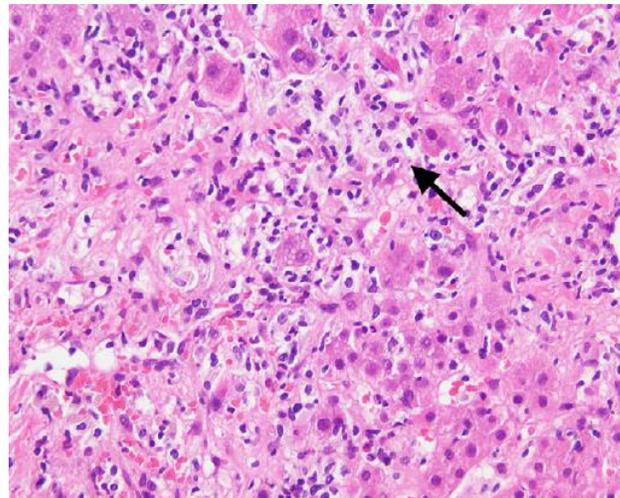
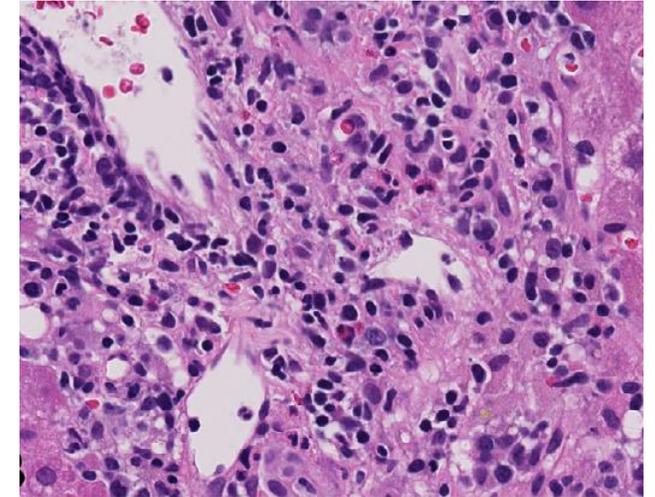
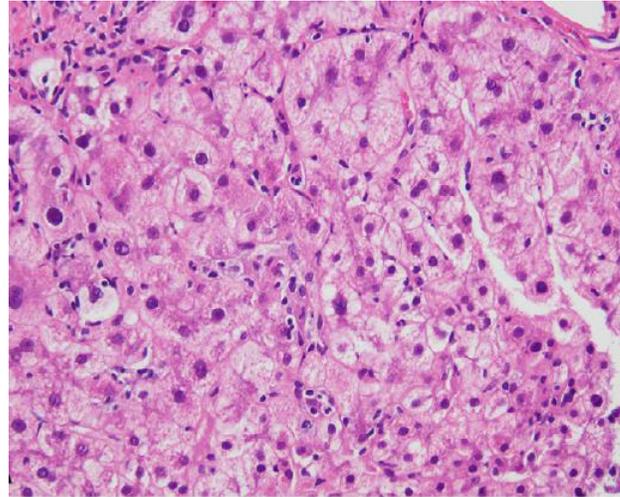
- Hepatitis panlobular (70%)
- Necrosis zona 3 aislada (20%)

Hepatitis grave

- Necrosis confluyente

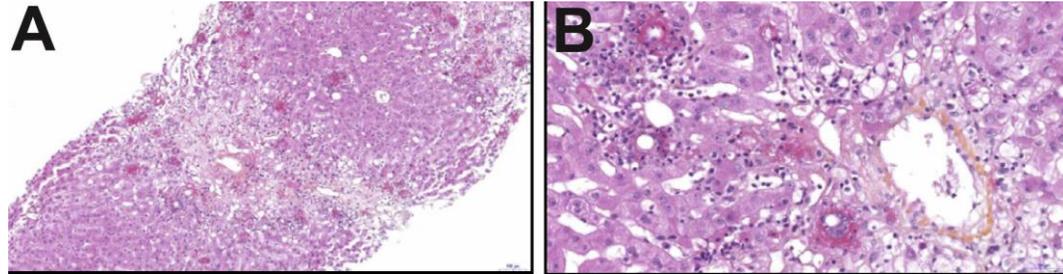
Infiltrado inflamatorio

- Linfocitario
- Eosinófilos (20% de casos)
- Infiltrado plasmáticas: Infrecuente
- Muy raro infiltrado neutrofílico



Hepatitis inmunomediada. Diferencias histológicas entre fármacos.

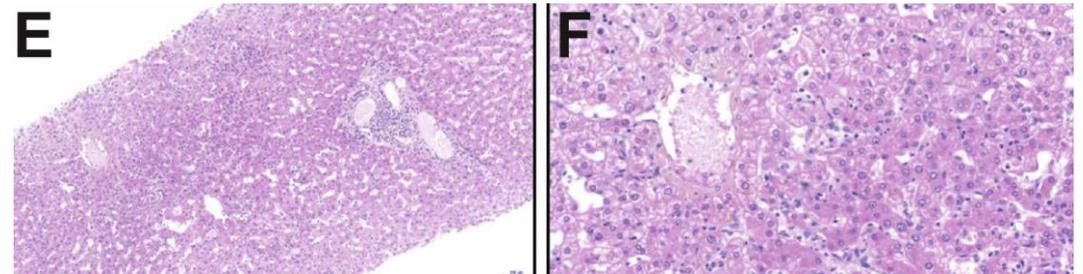
Anti CTLA4



Hallazgos “típicos”

- Hepatitis granulomatosa
 - Células epiteloides sin células gigantes multinucleadas
- Endotelitis
- Depósitos de fibrina
- Anillos de fibrina
- Infiltrado histiocitario

Anti PD1



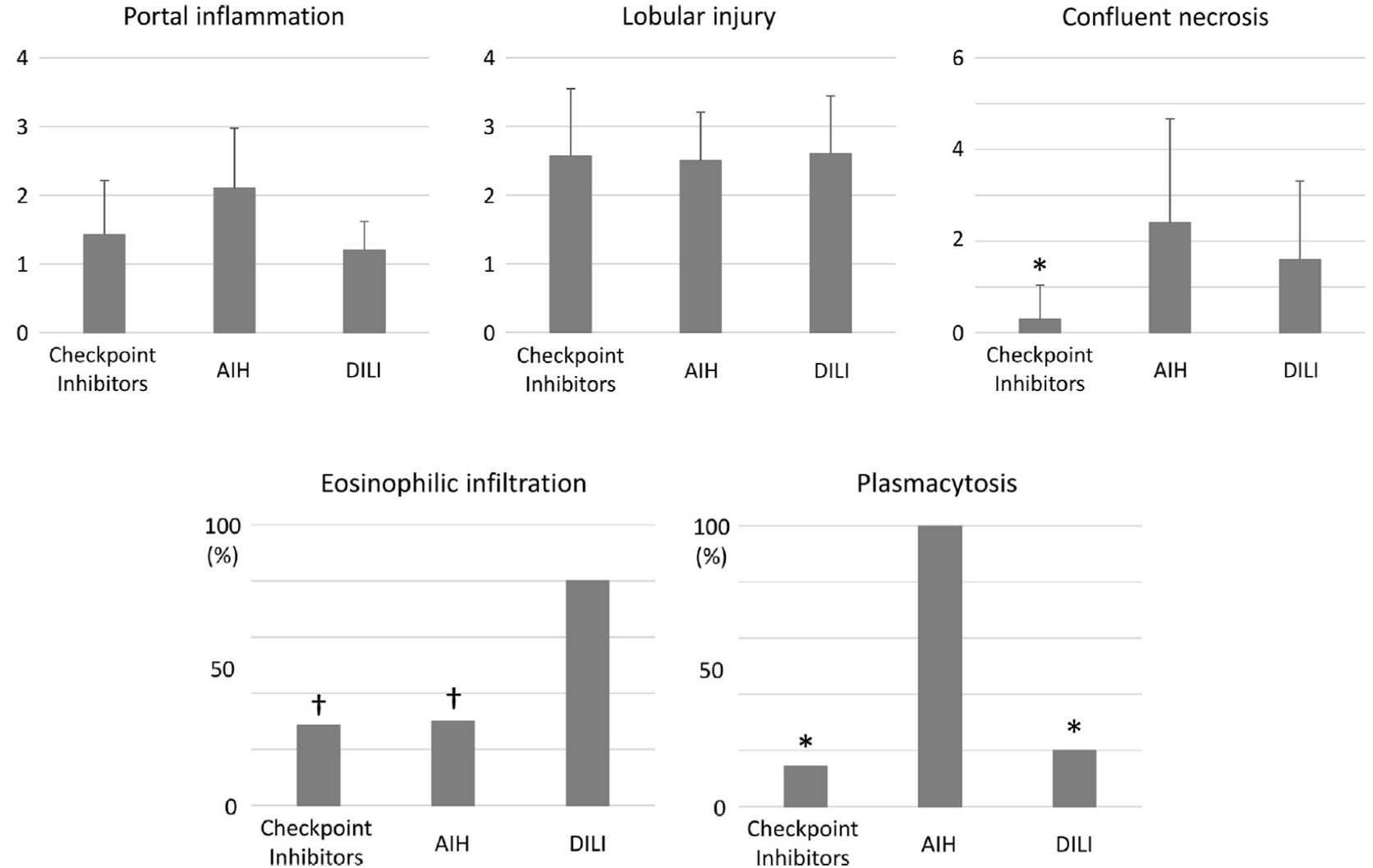
Ningún hallazgo “típico”

- Hepatitis lobulillar
- Necrosis confluyente o parcheada
- Inflamación periportal

Hepatitis inmunomediada. Diferencias histológicas con Hepatitis Autoinmune y DILI

Hepatitis inmunomediada

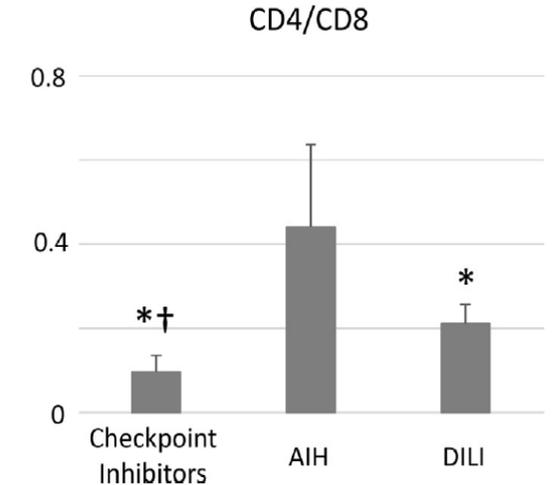
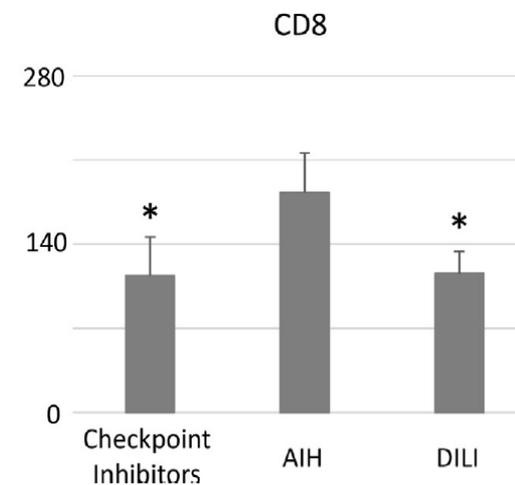
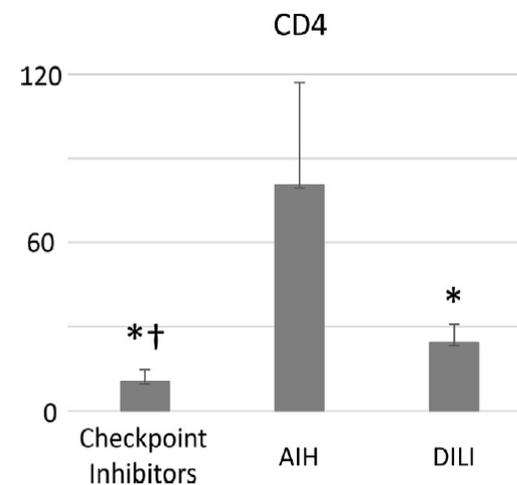
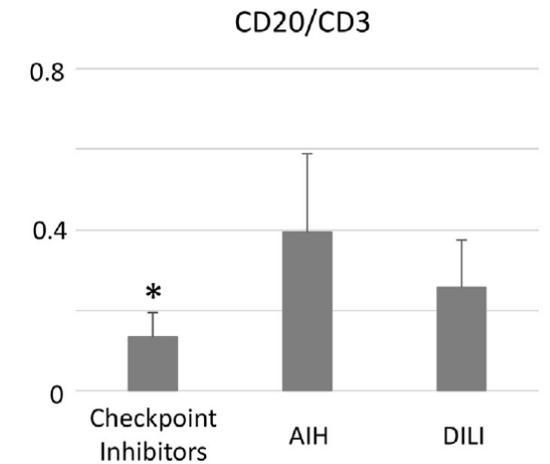
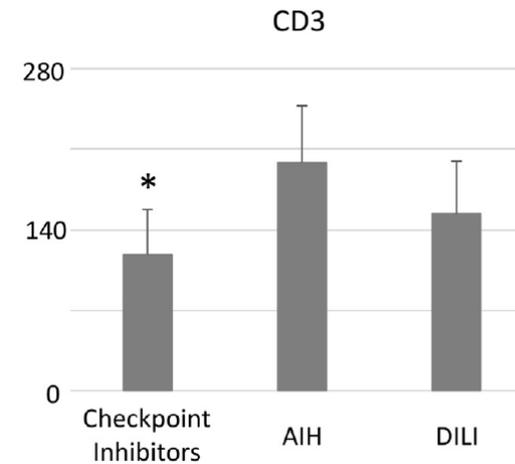
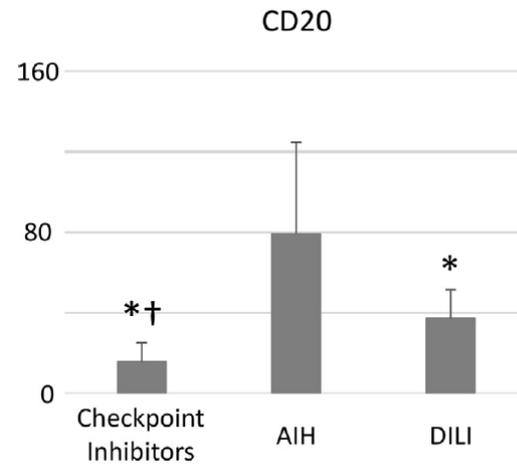
- Características histológicas
 - Menor necrosis confluyente
- Infiltrado inflamatorio
 - Menor infiltrado eosinofílico
 - Menor infiltrado plasmáticas



Hepatitis inmunomediada. Diferencias histológicas con Hepatitis Autoinmune y DILI

Hepatitis inmunomediada

- Infiltrado fundamental citotóxico
- **CD20/CD3**
 - Significativamente inferior a HAI
- **CD4/CD8**
 - Significativamente inferior a HAI



Índice

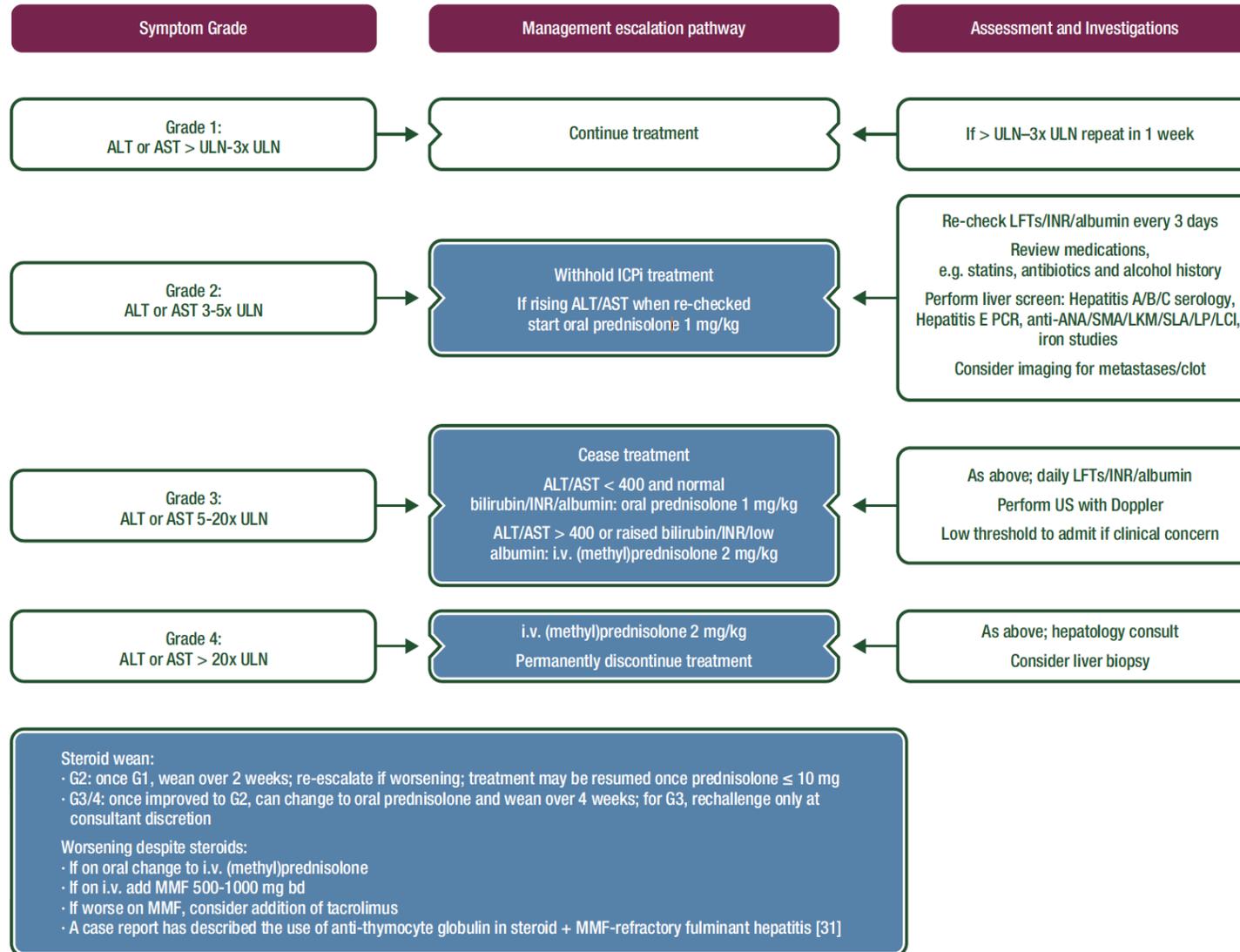
a) Concepto de inmunoterapia

- Mecanismo de acción
- Evolución de la inmunoncología
- Efectos adversos e hipótesis fisiopatológica

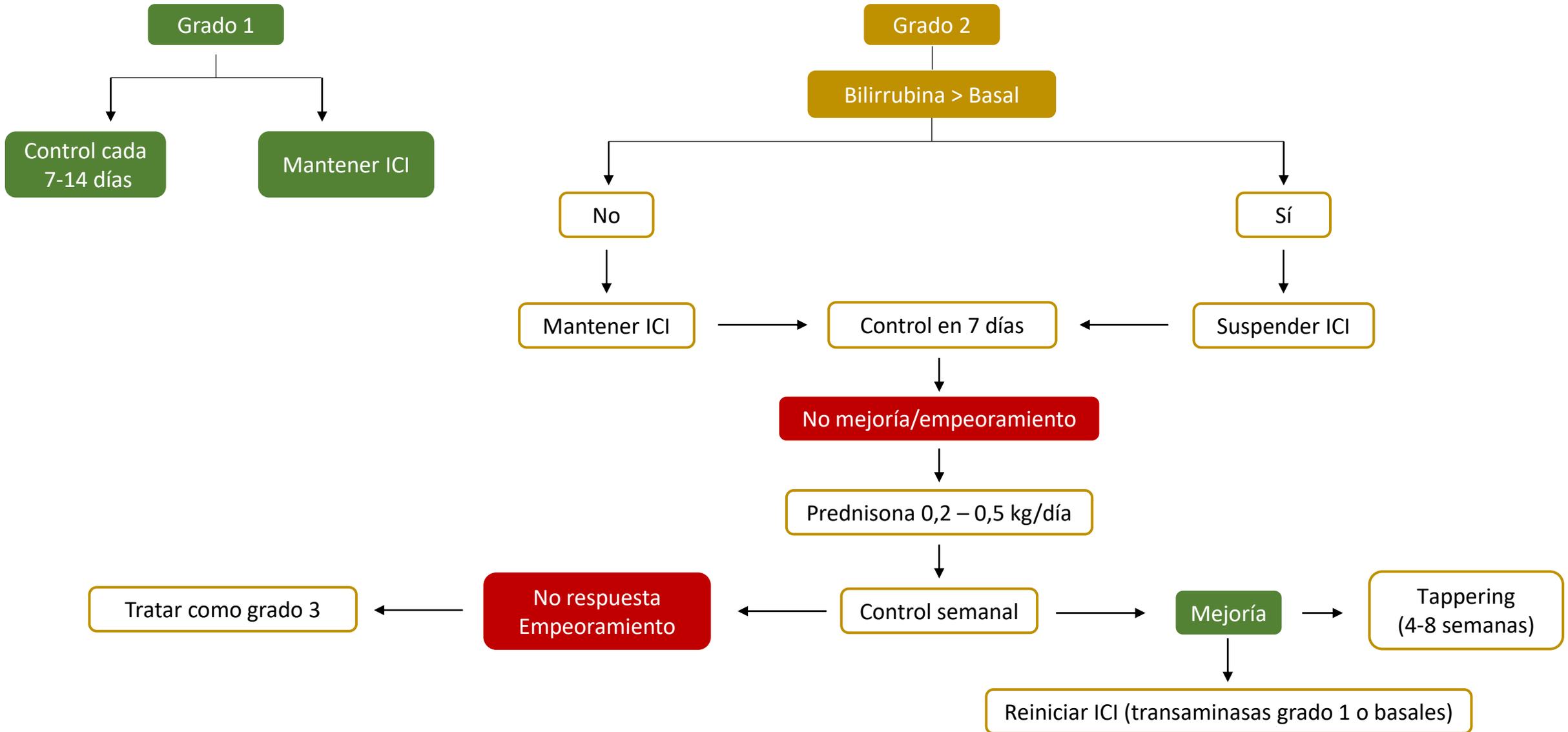
b) Hepatitis inmunomediada

- Definición
- Epidemiología y factores de riesgo
- Diagnóstico
- Manejo clínico y tratamiento

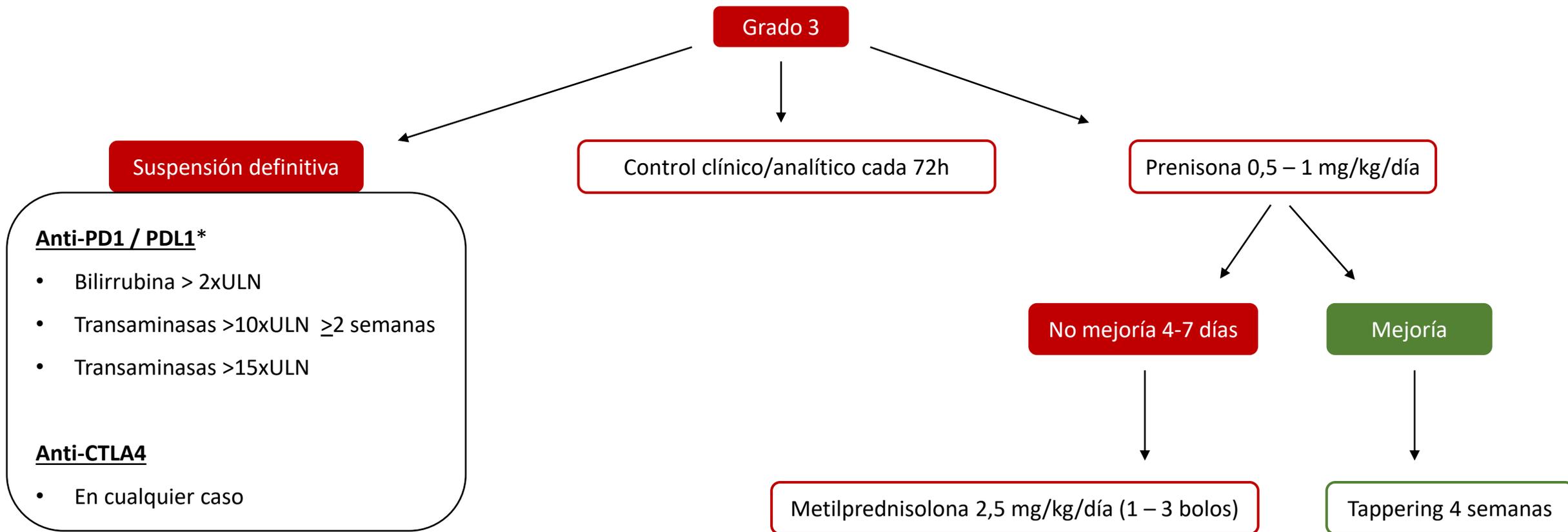
Hepatitis inmunomediada. Tratamiento.



Hepatitis inmunomediada. Tratamiento.



Hepatitis inmunomediada. Tratamiento.



* Propuesta para pacientes con cirrosis

Hepatitis inmunomediada. Tratamiento de rescate.

Indicado en casos **sin respuesta a corticoterapia**

Primera elección

Micofenolato de Mofetilo

Primera opción de segunda línea

- Ausencia de respuesta
- Empeoramiento

Dosis

- 1 gramo cada 12 horas

Azatioprina

¿Alternativa a micofenolato?

- Escasa experiencia

Dosis

- 1-2 mg/kg/día

Otros

Inhibidores calcineurina

Tacrolimus Ciclosporina

- ¿Dosis?
- ¿Niveles plasmáticos?

Globulina antitimocítica

Casos graves refractarios

- Escasa experiencia

Dosis

- 1.5 mg/kg (dos ciclos)

Recambios plasmáticos

Casos graves refractarios

- Escasa experiencia

Frecuencia reportada

- 5 recambios
- Cada 48 horas

Infliximab

Escasa experiencia

Riesgo hepatotoxicidad

Dosis

- 5 mg/kg

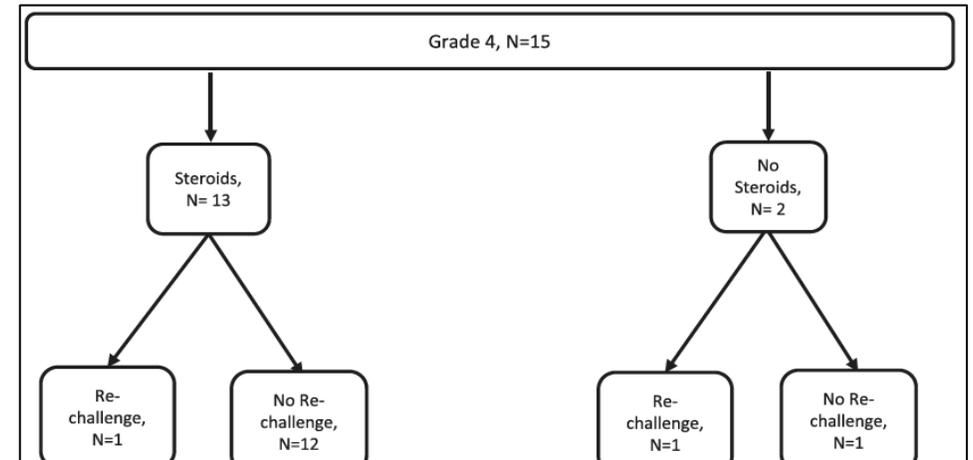
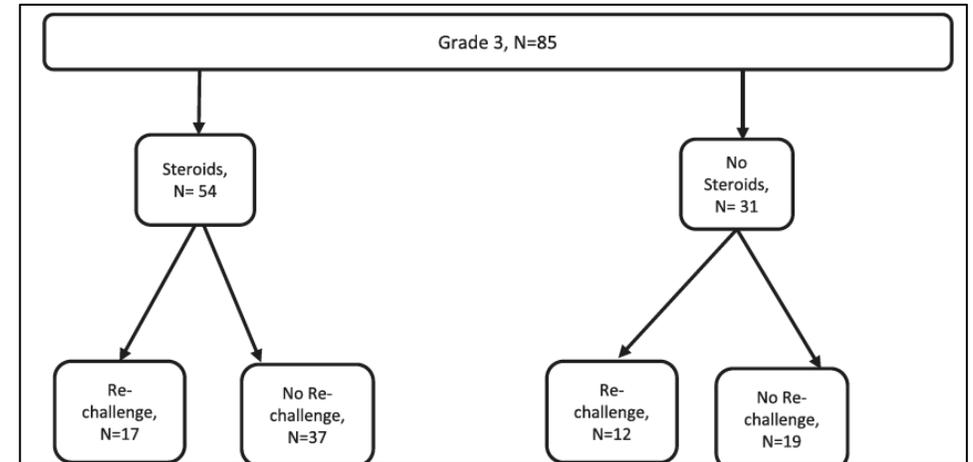
¿Hay que tratar siempre hepatitis inmunomediada grado ≥ 3 ?

Pacientes con cirrosis

- Discontinuar inhibidor checkpoint
- Probablemente sí, mayor riesgo progresión y descompensación

Pacientes sin cirrosis

- Discontinuar inhibidor checkpoint
- Considerar función hepática
 - **Bilirrubina $\geq 2,5$ mg/dL y/o INR $\geq 1,5$ al diagnóstico**
 - Tratar
 - **Bilirrubina $< 2,5$ mg/dL e INR $< 1,5$ al diagnóstico**
 - Control cada 72 horas
 - No mejoría/empeoramiento: Tratar
 - Mejoría: Control cada 72 horas hasta grado 1



Única diferencia: **Tiempo a resolución** (15 días vs 21 días)

¿Reiniciar inhibidor checkpoint tras hepatitis grado ≥ 3 ?

Probablemente sí

- Gran beneficio tratamiento oncológico
- Aceptable riesgo de recaída hepatitis

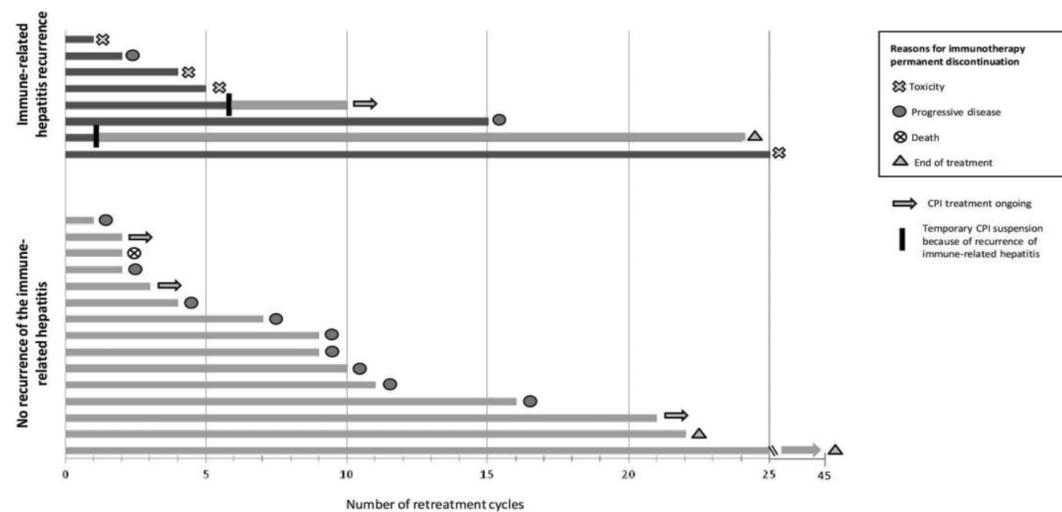
Estudio retrospectivo

- 100 pacientes con hepatitis grado ≥ 3
- 31 pacientes retratados
- 8 pacientes recidiva (26%)



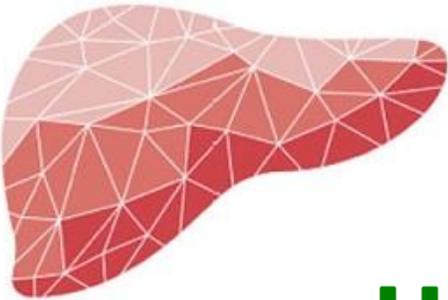
Estudio prospectivo

- 23 pacientes con hepatitis grado ≥ 3
- 18 pacientes retratados (78,3%)
- 8 pacientes recidiva (34,8%)
 - 6/8 pacientes ANA $\geq 1/80$



Conclusiones

- a) El hígado es el cuarto órgano más frecuentemente afectado por toxicidad inmunomediada
- b) El diagnóstico de hepatitis inmunomediada se basa en la exclusión de otras potenciales causas de daño hepático agudo
- c) No existen hallazgos histológicos característicos, por lo que la biopsia no es imprescindible para establecer el diagnóstico
- d) Es fundamental un seguimiento clínico y analítico muy estrecho, especialmente en hepatitis grado 2 o superior
- e) En términos de manejo, la suspensión (temporal o definitiva) del inhibidor de *checkpoint* es la piedra angular del tratamiento
- f) Un episodio de hepatitis inmunomediada grado ≥ 3 no parece ser una contraindicación absoluta para reiniciar el tratamiento oncoespecífico



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



UAM
Universidad Autónoma
de Madrid



Universidad
de Alcalá